

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته قارچ شناسی پزشکی

عنوان:

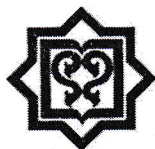
بررسی اثرات ضد قارچی داروهای کاسپوفانجین، ایتراکونازول، وریکونازول و
آمفوتریسین ب به تنهایی و در ترکیب با هم بر علیه گونه های آسپرژیلوس
فومیگاتوس حساس و مقاوم در شرایط *in Vitro*

توسط: امیر سیاه پشت خاچکی

استاد راهنما: دکتر سید امین آیت اللهی موسوی

استاد مشاور: دکتر حمید بدلی

سال تحصیلی : ۹۷-۱۳۹۶



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of MSc

Title:

***In vitro* Antifungal of Caspofungin, Itraconazole, Voriconazole and
Amphotericin B alone and in combination against azole-
susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus***

By:

Amir Siahposht

Supervisor :

1- Dr. Seyed Amin Ayatollahi Mosavi

Advisor :

Dr. Hamid Badali

Year:

January 2018



چکیده فارسی

مقدمه: ایزوله‌های اسپرژیلوس فومیگاتوس مقاوم به آزول به عنوان یک منبع عمده اسپرژیلوز تهدید کننده زندگی در بیماران بستری گزارش شده است و این عفونت‌ها با تشخیص و درمان مناسب هم، با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی همراه است. کاهش مصرف داروهای آزولی در بیماران و در محیط زیست، به طور چشمگیری برای کاهش ظهور گونه‌های اسپرژیلوس مقاوم به آزول همراه است. علاوه بر این، درمان ترکیبی به عنوان یک رویکرد مهم برای غلبه بر مشکل درمان بیماران مبتلا به عفونت اسپرژیلوس مقاوم به آزول می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. هدف از این مطالعه، تعیین حساسیت دارویی به تنهایی و کامبینیشن آمفوتریسین B با وریکونازول، آمفوتریسین B با کاسپوفانژین، ایتراکونازول با کاسپوفانژین و وریکونازول با کاسپوفانژین بر علیه گونه‌های مقاوم و حساس اسپرژیلوس فومیگاتوس نمونه‌های کلینیکی و محیطی می‌باشد.

مواد و روش: ۳۰ ایزوله مقاوم به آزول و ۲۰ ایزوله حساس به آزول اسپرژیلوس فومیگاتوس انتخاب شدند. کامبینیشن داروهای آمفوتریسین B با وریکونازول، آمفوتریسین B با کاسپوفانژین، ایتراکونازول با کاسپوفانژین و وریکونازول با کاسپوفانژین بر علیه گونه‌های مقاوم و حساس اسپرژیلوس فومیگاتوس نمونه‌های کلینیکی و محیطی با روش checkerboard بر اساس تکنیک میکرودايلوشن و پروتکل CLSI تست می‌گردد.

نتایج: رنج MICs آمفوتریسین B، ایتراکونازول، وریکونازول و MECs کاسپوفانژین به تنهایی به ترتیب ۰.۱۲۵ - ۴ $\mu\text{g/ml}$ ، ۰.۰۳۱ - ۸ $\mu\text{g/ml}$ ، ۰.۰۶۳ - ۱۶ $\mu\text{g/ml}$ ، ۰.۰۰۸ - ۰.۵ $\mu\text{g/ml}$ بود. همچنین نتایج اینتراکشن برای آمفوتریسین B با وریکونازول (FICI range= 0.21 - 0.5)، آمفوتریسین B با کاسپوفانژین (FICI range= 0.18 - 0.5) که سینرژیسم بود و همچنین کامبینیشن ایتراکونازول با کاسپوفانژین (FICI range= 0.75 - 2.5) و وریکونازول با کاسپوفانژین (FICI range= 0.75 - 2) به صورت بی اثر بود.

بحث: استراتژی‌های ضد قارچی جایگزین از جمله درمان ترکیبی برای جلوگیری از ظهور بیشتر مقاومت‌های آزولی، در مراحل ابتدایی اسپرژیلوز مهاجم در بیماران مبتلا حیاتی می‌باشد. در کل، نتایج مطالعه اثر متقابل سینرژیسم آمفوتریسین B با وریکونازول، آمفوتریسین B با کاسپوفانژین در برابر ایزوله‌های اسپرژیلوس مقاوم به آزول را نشان داد. مطالعات بیشتری در ارتباط با *in vivo* و *in vitro* برای رسیدگی به سوالات مربوط کامبینیشن آمفوتریسین B با ترکیبات وریکونازول و کاسپوفانژین ضروری به نظر می‌رسد.

Abstract

Introduction: Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates have emerged as a major source of life threatening aspergillosis in hospitalized patients and these infections have been associated with significant morbidity and mortality even when properly diagnosed and treated. The decreased use of azole drugs in patients and in the environment is clearly important to decrease the emergence of azole-resistant *A. fumigatus*. In addition, combination therapy as a crucial approach to overcome challenges in treatment of patients with azole-resistant *Aspergillus* infection can be considered. The aim of this study was to determine the *in vitro* susceptibility testing alone and in combination of amphotericin B with voriconazole, amphotericin B with caspofungin, itraconazole with caspofungin and voriconazole with caspofungin against azole-resistant and azole-susceptible *A. fumigatus* clinical and environmental isolates.

Material and methods: A total of 30 azole-resistant and 20 azole-susceptible *A. fumigatus* strains, were tested. The *in vitro* susceptibility testing of amphotericin B, Itraconazole, voriconazole and caspofungin were tested. *In vitro* combination between of amphotericin B with voriconazole, amphotericin B with caspofungin, itraconazole with caspofungin and voriconazole with caspofungin against azole-resistant and azole-susceptible *A. fumigatus* clinical and environmental isolates were tested by using a checkerboard method based on the microdilution broth reference technique (M38-A2) of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: The range of amphotericin B, itraconazole, voriconazole MICs and caspofungin MECs when tested alone were 0.125 – 4 µg/ml, 0.063 - >16 µg/ml, 0.031 - 8 µg/ml and 0.008 - 0.5 µg/ml, respectively. The interaction between amphotericin B with voriconazole (FICI range= 0.21 - 0.5), amphotericin B with caspofungin (FICI range= 0.18 - 0.5) were synergistic and combination of itraconazole with caspofungin (FICI range= 0.75 – 2.5) and voriconazole with caspofungin (FICI range= 0.75 – 2) were indifferent.

Discussion: Alternative antifungal strategies including combination therapy to avoid further emergence of azole-resistance, at the first suspicion of invasive aspergillosis in critical ill patients. In conclusion, *in vitro* interaction of amphotericin B with voriconazole, amphotericin B with caspofungin were synergistic against azole-resistant and azole susceptible *A. fumigatus* isolates. An increased likelihood that the resistant *A. fumigatus* will be susceptible to at least one of the components makes them a suitable option as an empiric combination regimen.

More *in vitro* and *in vivo* studies are necessary to address questions regarding amphotericin B with voriconazole and caspofungin combination therapy.

Keywords: *In vitro* combination, synergistic, azole-resistant and azole-susceptible *A. fumigatus*



بسمه تعالی

تاریخ.....

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

شماره.....

پیوست.....

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تکمیلات دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی آقای امیر سیاه پشت دانشجوی کارشناسی ارشد رشته قارچ شناسی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بررسی اثرات ضد قارچی داروهای کاسپوفانجین، ایتراکونازول، وریکونازول و آمفوتریسین ب به تنهایی و در ترکیب با هم بر علیه گونه های آسپرژیلوس فومیگاتوس حساس و مقاوم در شرایط in vitro" در ساعت ۱۱ روز چهارشنبه مورخ ۹۶/۱۲/۹ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استاد راهنما (اول)	جناب آقای دکتر سید امین آیت الهی موسوی	
ب: استاد راهنما (دوم)	
ج: استاد مشاور	جناب آقای دکتر حمید بدلی	
د: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر ناصر ضیاء علی	
ه: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر مهدی رضایی فر	
و: عضو هیات داوران (خارجی)	
تماینده تحصیلات تکمیلی	جناب آقای دکتر حسین حسینی نوه	

کلی گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه بسیار خوب و نمره ۱۸ ✓ مورد تأیید قرار گرفت.

